

BEST AVAILABLE COPY

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : - 2 255 063

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 42516

(54)

Dérivés du thiophène ayant une activité antimycotique et trichomonacide.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/38; C 07 D 333/26.

(22)

Date de dépôt 23 décembre 1974, à 15 h 46 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : Demande de brevet déposée en Italie le 24 décembre 1973,
n. 8.434 A/73 au nom de la demanderesse.

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. - «Listes» n. 29 du 18-7-1975.

(71)

Déposant : BIOINDUSTRIA S.P.A., résidant en Italie.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin & Schrimpf.

D

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10177-191-999
SERIAL NUMBER: 10/603,115
REFERENCE: B12

PARIS CEDEX 15

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : 2 255 063

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction.)

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 42516

(54)

Dérivés du thiophène ayant une activité antimycotique et trichomonacide.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²) A 61 K 31/38; C 07 D 333/26.

(22)

Date de dépôt 23 décembre 1974, à 15 h 46 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Italie le 24 décembre 1973,
n. 8.434 A/73 au nom de la demanderesse.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 29 du 18-7-1975.

(71)

Déposant : BIOINDUSTRIA S.P.A., résidant en Italie.

(72)

Invention de :

(73)

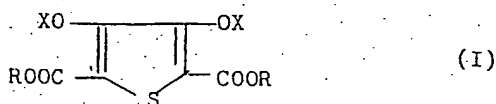
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin & Schrimpf.

La présente invention concerne des composés chimiques nouveaux et des procédés pour leurs préparations.

L'invention concerne certains esters de 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène répondant à la formule générale :



dans laquelle R représente un radical alcoyle de 3 à 6 atomes de carbone, à chaîne linéaire ou ramifiée, et X représente un atome d'hydrogène ou les cations sodium, potassium, ammonium ou bien les cations correspondant au diméthylaminoéthanol, au diéthylaminoéthanol ou en général, à des bases organiques pharmacologiquement acceptables ; elle concerne aussi un procédé pour leur préparation.

Pour préparer les composés selon l'invention, qui apparaissent doués d'une intéressante activité antimycotique et trichomonacide, on peut faire réagir le diester de l'acide oxalique sur le diester analogue de l'acide thiodiacétique en présence d'alcoolate de sodium ou de potassium. On peut conduire la réaction soit dans un grand excès d'alcool, soit en remplaçant partiellement l'alcool par un autre solvant inerte comme le benzène, le toluène, le xylène, la diméthylformamide etc.

La température de réaction est normalement déterminée par le point d'ébullition du solvant ou du mélange de solvants.

Il est intéressant de noter que dans la réaction, on peut aussi utiliser un ester de l'acide thiodiacétique différent de celui que l'on désire obtenir. Par exemple, à partir de l'oxalate de diisopropyle, avec l'isopropoxyde de sodium et le thiodiacétate de diéthyle, on obtient avec un bon rendement l'ester diisopropylique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène.

Les produits de formule générale I présentent une activité antimycotique notable avec un large spectre et une bonne activité trichomonacide. Il faut souligner que l'activité est étroitement liée à la nature de l'alcool estérifiant.

Le Tableau 1 indique les dilutions minimales qui inhibent la croissance de diverses souches de champignons en milieu liquide. On a aussi inclus dans le tableau les esters méthylque et éthylique, déjà décrits dans la littérature (C.G. Overberger, J. Lal, J. Am. Chem. Soc. 73, 2956 (1951), E.W. Fager, J. Am. Chem. Soc. 67, 2217 (1945) mais qui n'ont jamais été essayés biologiquement, à l'examen des données, il est évident que l'activité, maximale pour les esters d'alcools à 3 et 4 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, diminue notablement pour les esters de formule I dans lesquels R contient un nombre d'atomes de carbone inférieur à 3 et supérieur à 4.

On a démontré l'activité trichomonacide en mettant en contact avec les produits à diverses concentrations pendant 24 heures, en milieu liquide au thioglycolate à 37°C, des cultures contenant environ 300 000 cellules/ml. Au bout des 24 heures, on transplante les cultures sur un bouillon Trichosel BBL (milieu de Kupperberger) et on les fait incubé pendant 5 jours à 37°C.

Les comptages sont effectués en chambre de Burker et on considère comme stériles les cultures qui ne présentent aucune cellule en 5 lectures successives.

Les résultats récapitulés au Tableau 2 démontrent une allure tout à fait analogue à celle qu'on a déjà observée pour l'activité antimycotique, c'est-à-dire une activité maximale pour les esters d'alcools à 3 et 4 atomes de carbone et une activité inférieure évidente pour les esters d'alcools contenant un nombre inférieur et supérieur d'atomes de carbone.

Les données indiquées aux Tableaux 1 et 2 se réfèrent toutes aux produits essayés sous forme de sels de sodium. Les sels de diéthylaminoéthanol, essayés dans des conditions analogues, montrent des activités égales à celle des sels de sodium.

Les exemples suivants illustrent le procédé selon l'invention mais n'ont pas de caractère limitatif. Les données analytiques et spectroscopiques des composés obtenus concordent avec les données prévues.

Exemple 1

Ester diisopropylique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène

a) Dans un ballon de 1000 ml avec agitateur efficace, entonnoir à décantation et réfrigérant à bulles avec valve à CaCl_2 , contenant 500 ml d'isopropanol, on ajoute 5,29 g (0,23

mole) de sodium métallique.

On chauffe pour favoriser la dissolution du sodium, puis on refroidit à 5°C ; il se forme ainsi une gelatine blanche assez dense. En maintenant toujours la température entre 5 et 10°C, on introduit goutte à goutte, en 30 minutes environ, un mélange de 17,55 g (0,075 mole) de thiodiacétate d'isopropyle et 26,1 g (0,15 mole) d'oxalate d'isopropyle.

La masse prend dès les premières gouttes une couleur jaune verdâtre. L'addition une fois terminée, on laisse la température s'élever et on agite pendant 30 minutes. On chauffe au reflux, au bain d'huile à température constante, pendant 2 heures on laisse refroidir à la température ambiante et on verse dans environ 1 litre d'eau glacée. On acidifie avec précaution par HCl concentré et on filtre, puis on lave jusqu'à neutralité ; on traite le résidu par un peu d'eau puis on l'alcalinise avec NaOH à 40% ; on obtient une coloration jaune-verte intense et une dissolution partielle. On filtre le sel de sodium non dissous, on le lave avec un peu d'eau glacée, puis on le met en suspension dans de l'eau ; on acidifie avec HCl concentré, on filtre le précipité et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. On recristallise dans 120 ml de méthanol et d'eau (5:1). On obtient 11,45 g de solide blanc en paillettes douces, point de fusion 113 à 114°C. Rendement : 53% du rendement théorique.

b) Dans un ballon de 500 ml avec agitateur efficace, entonnoir à décantation et réfrigérant à bulles avec valve à CaCl_2 , contenant 130 ml d'isopropanol et 130 ml de diméthylformamide on ajoute 5,29 g (0,23 mole) de sodium en maintenant la température en dessous de 30°C. Quand la dissolution est achevée, on refroidit à 5°C et on ajoute goutte à goutte, en l'espace de 30 minutes, entre 5 et 10°C, un mélange de 17,55 g (0,075 mole) de thiodiacétate d'isopropyle et 26,1 g (0,15 mole) d'oxalate d'isopropyle.

On laisse ensuite la température s'élever et on agite pendant 30 minutes. On chauffe au bain d'huile à température constante de 80 à 85°C pendant 2 heures. On laisse refroidir à la température ambiante et on verse dans de l'eau glacée ; on acidifie avec précaution au moyen de HCl concentré et on filtre en lavant le précipité jusqu'à neutralité.

De façon analogue à l'exemple 1, on purifie le produit par préparation du sel de sodium. Rendement 11 g soit 51% du rendement théorique ; point de fusion 113 à 114°C.

Exemple 2

5 Ester dipropylique du 3,4-dihydroxy-2,5dicarboxythiophène

a) Dans un ballon de 1000 ml avec agitateur, entonnoir à décantation et réfrigérant à bulles avec valve à CaCl_2 , contenant 100 ml de propanol, on ajoute 5,29 g (0,23 mole) de sodium métallique. Quand la dissolution est achevée, on ajoute
10 400 ml de benzène anhydre. On refroidit la suspension gélatineuse à 5°C et on y ajoute goutte à goutte, en 30 minutes, entre 5 et 10°C, un mélange de 17,55 g (0,075 mole) de thiodiacétate de propyle et 26,1 g (0,15 mole) d'oxalate de propyle.

15 A la fin de l'addition, on laisse la température s'élever et on agite pendant 30 minutes. On chauffe au reflux pendant 2 heures au bain d'huile à température constante, on laisse refroidir à la température ambiante et on verse dans de l'eau glacée et du HCl concentré. On sépare les deux phases et
20 on extrait encore à deux reprises la phase aqueuse par 200 ml de benzène ; on réunit les extraits, on les lave jusqu'à neutralité et on les sèche sur Na_2SO_4 anhydre.

On évapore à sec sous vide et on recristallise le résidu dans un mélange d'isopropanol et d'eau (2:1). On obtient
25 15,25 g de solide blanc doux, point de fusion 96 à 97°C. Rendement 70,6% du rendement théorique.

b) Dans un ballon de 500 ml avec agitateur, entonnoir à décantation et réfrigérant à bulles avec valve à CaCl_2 , contenant 200 ml de propanol, on ajoute 5,29 g (0,23 mole) de sodium métallique. Quand la dissolution est achevée, on refroidit
30 à 5°C et on ajoute en 30 minutes, entre 5 et 10°C, un mélange de 15,45 g (0,075 mole) de thiodiacétate d'éthyle et 26,1 g (0,15 mole) d'oxalate de propyle.

Dès les premières gouttes, la solution se colore en
35 jaune orange et reste toujours facile à agiter jusqu'à la fin de l'addition. On chauffe pendant 2 heures au bain d'huile à température constante de 80 à 85°C ; au bout de quelques minutes

de chauffage, il se forme une masse gélatineuse jaune. A la fin, on verse dans beaucoup d'eau glacée et on acidifie avec HCl concentré. Il précipite un solide ; on le filtre, on le lave jusqu'à neutralité et on le sèche ; on obtient 15,9 g, point de fusion 95 à 96°C. On le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau (4:1). On obtient 14,8 g de produit blanc, point de fusion 96 à 97°C. Rendement 68,6% du rendement théorique.

Exemple 3

Ester diamylique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène

Dans un ballon de 250 ml avec agitateur, entonnoir à décantation et réfrigérant à bulles avec valve à CaCl_2 , contenant 100 ml d'alcool amylique, on ajoute 1,75 g (0,076 mole) de sodium métallique. Quand la dissolution est achevée, on refroidit à 5°C et on ajoute goutte à goutte en 10 minutes, entre 5 et 10°C, un mélange de 5,15 g (0,025 mole) de thiodiacétate d'éthyle et 11,5 g (0,05 mole) d'oxalate d'amyle.

Quand l'addition est terminée, on laisse la température s'élever et on agite pendant 30 minutes, puis on chauffe pendant 2 heures au bain d'huile à température constante de 90 à 95°C. La masse se densifie et se colore en jaune-marron. On laisse refroidir à la température ambiante et on filtre. On évapore le filtrat sous vide et on réunit le résidu au solide resté sur le filtre. On met en suspension dans de l'eau, on acidifie par HCl concentré et on extrait par l'éther. Les extraits, lavés jusqu'à neutralité, séchés sur Na_2SO_4 anhydre et évaporés jusqu'à sécheresse, laissent un résidu blanc-beige que l'on recristallise par un mélange d'isopropanol et d'eau (2:1). On obtient 4,84 g de solide blanc en paillettes luisantes et douces, point de fusion 71 à 72°C. Rendement 56,3% du rendement théorique.

Exemple 4Sel disodique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxypropoxythiophène

On dissout 0,6 g de l'ester dipropylique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène dans 20 ml de méthanol anhydre et on ajoute 0,24 g de méthoxyde de sodium. Le sel disodique de couleur jaune précipite. On filtre le précipité et on le lave soigneusement, d'abord au méthanol puis à l'éther. On obtient 0,660 g d'une poudre jaune insoluble dans presque tous les solvants organiques et légèrement soluble dans l'eau (environ 1%).

10 Exemple 5Sel de diéthylaminoéthanol du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxypropoxythiophène

A une suspension de 0,6 g d'ester dipropylique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène dans 15 ml d'éther de pétrole, on ajoute 0,6 ml de diéthylaminoéthanol.

En secouant le mélange, on obtient la formation d'une huile qui se coagule lentement et se solidifie. Après avoir filtré le précipité, on le lave à l'éther de pétrole froid. On obtient 0,8 g d'une poudre fine d'un blanc sale qui a un point de fusion de 68 à 69°C. Le sel est très soluble dans presque tous les solvants organiques et assez soluble dans l'eau (environ 5%).

Tableau 1Activité fongistatique - Concentration inhibitrices minimales,

25	N°	R	Point de fusion °C	<u>µg/ml</u>	Trichophyton mantagr.	Microsp. canis	Microsp. Audouinii
				<u>Candida albicans ATCC 11651</u>			
	I	CH ₃	180/81	6,25	1,56	1,56	1,56
	II	C ₂ H ₅	133/34	6,25	1,56	3,12	1,56
	III	nC ₃ H ₇	96/97	0,60	0,60	0,15	0,10
30	IV	iC ₃ H ₇	113/14	1,25	0,78	0,15	0,20
	V	nC ₄ H ₉	69/70	0,78	0,78	0,15	0,40
	VI	iC ₄ H ₉	109/10	3,12	0,78	1,56	0,40
	VII	C ₅ H ₁₁	71/72	6,25	1,56	1,56	3,12
	VIII	C ₆ H ₁₃	80/81	6,25	1,56	3,12	3,12

Tableau 2

	Produit n°	Concentration inhibitrice minimale, µg/ml
	I	10
5	II	5
	III	1,25
	IV	1,25
	V	2,5
	VI	2,5
10	VII	5
	VIII	7,5

Du point de vue pratique, les composés selon l'invention servent au traitement de mycoses en général: vaginites dues au Candida; trichomonases associées à des infections bactérienne

15 Pour l'emploi thérapeutique, on peut appliquer les composés (I) sous des formes pharmaceutiques telles que des pommades, des lotions, des bougies vaginales.

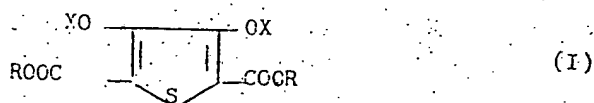
Voici des exemples de ces formes, rapportés au cas spécifique de l'ester dipropylique, du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxy-

20 thiophène :

- a) Pommade à 1% dans des excipients à base de lanoline et de polyglycol 400, éventuellement émulsifié par 5 à 6% d'eau.
- b) Pommade à 3% comme ci-dessus.
- c) Lotion à 1% dans du polyglycol 400.
- 25 d) Lotion à 2% dans du polyglycol 400.
- e) Bougies vaginales contenant :
 - 25 ml d'ester dipropylique du 3,4-dihydroxy-2,5-dicarboxythiophène
 - 710 mg d'huile végétale (pharmacopée officielle)
 - 70 mg de "Softigen 701" (Dynamit Nobel)
 - 30 90 mg d'huile de soja hydrogénée
 - 60 mg de cire d'abeilles
 - 26 mg de lécithine de soja

REVENDECATIONS

1) Composés répondant à la formule générale :



5

dans laquelle R représente un radical alcoyle de 3 à 6 atomes de carbone, à chaîne linéaire ou ramifiée, et X représente un atome d'hydrogène ou les cations sodium, potassium, ammonium ou bien les cations correspondant au diméthylaminoéthanol, au diéthylaminoéthanol ou en général, à des bases organiques pharmacologiquement acceptables.

10

2) Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente, le radical propyle normal.

15

3) Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente le radical isopropyle.

4) Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente le radical butyle normal.

5) Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente le radical isobutyle.

20

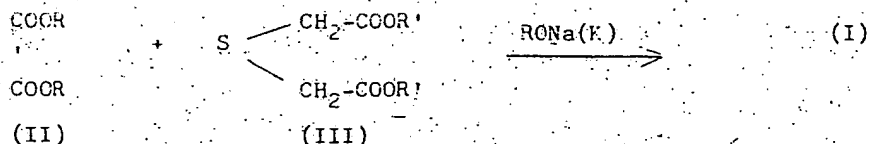
6) Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente le radical pentyle normal.

7) Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente le radical hexyle normal.

25

8) Procédé de préparation de composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'on fait réagir des diesters de l'acide oxalique répondant à la formule (II) sur des diesters de l'acide thiodiacétique répondant à la formule (III) dans laquelle R' représente des radicaux alcoyle inférieurs, semblables à R ou différents suivant les cas, en présence d'alcoolates de sodium ou de potassium, selon le schéma :

30



35

et que dans les composés de formule (I) ainsi obtenus, on remplace éventuellement le cation sodium ou potassium par l'hydrogène ou par divers cations prévus pour X.

9) Procédé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que l'on opère dans un alcool ROH dans lequel R correspond au radical R de l'ester oxalique utilisé.

10) A titre de médicament nouveau un composé selon l'une
5 des revendications 1 à 7.

**Dialkyl 3,4-dihydroxy-2,5-thiophene dicarboxylates - antimycotics and antitrichomonals
prepd from dioxalates and thiodiacetates**

Patent Assignee: BIOINDUSTRIA SPA (BIOI-N)

Number of Countries: 002 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
FR 2255063	A	19750822				197545 B	
IT 1070993	B	19850402				198535	

Priority Applications (No Type Date): IT 738434 A 19731224

Abstract (Basic): FR 2255063 A

Thiophene derivs. of formula (I) (R = 3-6C alkyl, X = H, Na, K, NH₄, di(m)ethylaminoethanol or some other pharmacologically acceptable org. base). Esp. R = n- or isopropyl, n- or iso-butyl, n-pentyl or n-hexyl, are broad-spectrum antimycotics and trichomonacides useful e.g. in treating Candida vaginitis and trichomonas associated with bacterial infection.

Derwent Class: B03; C02

International Patent Class (Additional): A61K-031/38; C07D-333/26

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.